

Substancje lecznicze w postaci amorficznej

Agata Antosik¹, Joanna Szafraniec¹, Krzysztof Niwiński¹, Renata Jachowicz¹

¹ Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Adres do korespondencji: Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: Agata.antosik@uj.edu.pl

W świetle najnowszych osiągnięć naukowych i rozwoju technologii farmaceutycznej jednym z wiodących kierunków prac badawczo-rozwojowych jest poprawa dostępności farmaceutycznej substancji leczniczych trudno rozpuszczalnych w wodzie, które niejednokrotnie charakteryzują się małą lub zmienną dostępnością biologiczną, co skutkuje niezadowalającą efektywnością terapeutyczną. Ma to szczególne znaczenie zwłaszcza w odniesieniu do projektowania doustnych postaci leku. Ocenia się, że około 45% substancji leczniczych aktualnie zarejestrowanych oraz nawet 75% substancji będących w fazie rozwoju może być określona jako praktycznie nierozpuszczalne w wodzie [1]. Zgodnie z biofarmaceutycznym systemem klasyfikacji (BCS) substancja lecznicza jest uznawana za trudno rozpuszczalną, jeśli największa jej dawka nie rozpuszcza się w objętości 250 mL medium w zakresie pH od 1 do 7. Jeżeli dobrze przenika przez błony biologiczne, to klasyfikowana jest do drugiej klasy BCS, co oznacza, że szybkość rozpuszczania może ograniczać jej dostarczenie do krążenia ogólnego. Natomiast, jeżeli charakteryzuje się słabą przenikalnością przez błony komórkowe, to wówczas należy się spodziewać zmniejszonej dostępności biologicznej, a nawet braku skuteczności terapeutycznej [2].

Do metod zapewniających poprawę dostępności farmaceutycznej substancji leczniczej zalicza się m.in. redukcję rozmiarów cząstek, tworzenie ko-kryształów, otrzymywanie różnych odmian polimorficznych, amorfizację substancji leczniczej, a także tworzenie układów z nośnikami, w tym stałych rozproszeń oraz kompleksów z cyklodekstrynami (**rycina 1**).

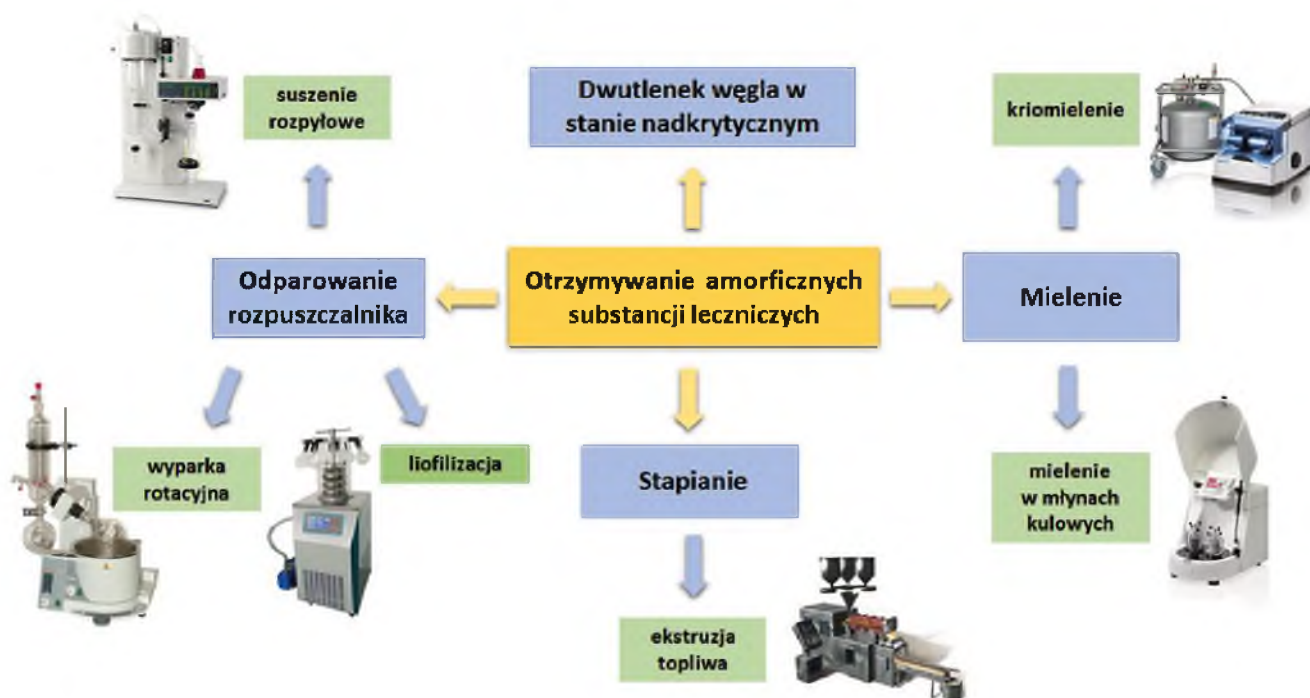
Substancje lecznicze w formie krystalicznej cechują się delektozasęgowym uporządkowaniem sieci krystalicznej oraz wysoką stabilnością fizyczną i chemiczną. Często są one trudno rozpuszczalne w wodzie i z tego względu wymagają stosowania

Amorphous drug substances · Over 45% of registered drug substances and 75% being in development are described as practically insoluble. With regard to the design of oral dosage forms, solubility and bioavailability improvement are issues. It can be achieved by particle size reduction, polymorph transition, preparation of solid dispersions. The formation of binary systems and amorphization are an interesting research topic. Short-range molecular order, high molecular mobility, excess free energy are characteristic features of amorphous drug substances that provide solubility improvement. The methods of solid dispersion preparation include melting, mechanical disruption of crystal lattice, solvent evaporation and supercritical CO₂ technology. In recent years, also co-amorphous systems have attracted particular attention. They contain a low molecular weight carrier or other drug substance. Although limited stability of disordered systems and possibility of spontaneous crystallization upon storage (effect of temperature, pressure, humidity) stay as limitation they do not inhibit work on the commercialization of amorphous drug products.

Keywords: amorphization, solid dispersions, obtaining solid dispersions, amorphous stability.

© Farm Pol, 2018, 74(11): 671–678

odpowiednich modyfikacji celem poprawy rozpuszczalności. Forma amorficzna charakteryzuje się uporządkowaniem krótkiego zasięgu, w którym pozycja poszczególnych cząsteczek nie jest ściśle zdefiniowana i dodatkowo zmienna ze względu na dużą ruchliwość molekularną [3]. Nadmiar energii swobodnej form amorficznych determinuje poprawę ich rozpuszczalności, jest jednak także przyczyną termodynamicznej niestabilności, gdyż rekryształizacja prowadząca do obniżenia potencjału chemicznego jest procesem samorzutnym [4]. Dodatkowym problemem jest brak stabilności w czasie przechowywania i trudności w procesie projektowania postaci leku. Wymienione ograniczenia nie przewyższają jednak zalet związanych z poprawą dostępności biologicznej



Rycina 1. Metody amorfizacji substancji leczniczych

substancji leczniczych w formie amorficznej i prowadzą do konkluzji, że istotne jest nie tylko samo uzyskanie, ale również stabilizacja formy amorficznej. Zgodnie z empiryczną zasadą, w celu ograniczenia rekrytalizacji formy amorficznej należy zminimalizować mobilność molekularną, co można osiągnąć przez przechowywanie substancji w temperaturze o 50°C niższej od temperatury zeszklenia (T_g). Realizacja tego założenia jest jednak często niemożliwa, ponieważ dla większości substancji leczniczych przejście szkliste rejestrowane jest dla temperatur w zakresie od -20 do 80°C . Innym sposobem jest sporządzanie układów dwu- i trójskładnikowych zawierających polimerowy nośnik o wysokiej temperaturze zeszklenia [5]. Trójwymiarowa architektura polimerowych nośników obniża ruchliwość molekularną substancji amorficznych oraz ich potencjał chemiczny, co zapobiega dewitryfikacji. Dodatek polimeru o wysokiej wartości T_g działa antyplastyfikująco na substancję leczniczą, co skutkuje podwyższeniem temperatury przejścia szklistego i wysokości bariery energetycznej rekrytalizacji.

Projektowanie układów o wysokiej temperaturze zeszklenia jest istotne z punktu widzenia stabilności fizycznej układów amorficznych. Jednym z problemów jest ich higroskopijność. Woda działa plastyfikująco, obniża T_g przez co sprzyja reorganizacji struktury molekularnej. Jest to zjawisko niepożądane zarówno z punktu widzenia przechowywania amorficznych form leku, mogą one pochłaniać wilgoć z powietrza, jak również rekrytalizacji

w środowisku przewodu pokarmowego. Konieczność stosowania nośników jako stabilizatorów może stanowić źródło problemów, gdyż często wymagany jest duży nadmiar nośnika w stosunku do masy substancji leczniczej, co może mieć przełożenie na zwiększenie masy tabletkowej. Ograniczona mieszalność substancji leczniczej i polimeru może powodować separację fazową i w konsekwencji rekrytalizację formy amorficznej.

Elementem kluczowym w formułowaniu układów binarnych i wieloskładnikowych jest dobór substancji leczniczej, jak i nośnika w oparciu o ich właściwości fizykochemiczne. Potencjalnie dobrymi kandydatami do sporządzania amorficznych stałych rozprożeń są substancje lecznicze wykazujące stabilność fizyczną, tj. zdolność do pozostawania w stanie zeszklenia i wykazujące ograniczoną tendencję do krystalizacji. W 2010 r. podjęto próbę klasyfikacji substancji w oparciu o ich zdolność do pozostawania w stanie zeszklenia (GFA, *glass forming ability*). Wyróżniono klasę I, do której zaliczono substancje krystalizujące już podczas zestalania stopu, nie występują one w formie amorficznej, np. w temperaturze pokojowej. Do klasy II zalicza się substancje lecznicze, które charakteryzują się brakiem stabilności w stanie zeszklenia, z tego powodu rekrytalizują podczas drugiego cyklu ogrzewania. Klasa III to grupa obejmująca substancje wykazujące stabilność w stanie zeszklenia, nie krystalizujące podczas kolejnego cyklu ogrzewania [6]. W celu określenia stabilności formy amorficznej substancji należy wziąć pod uwagę m.in. masę

cząsteczkową (M_n), ilość ciężkich atomów, temperaturę topnienia, współczynnik $\log P$, powierzchnię polarną, ilość donorów (HBD) oraz akceptorów wiązań wodorowych (HBA), liczbę wiązań ruchomych (RotB). Stwierdzono, że trudności w uzyskaniu stabilnej formy amorficznej wykazują substancje, których masa cząsteczkowa jest większa niż 500 g/mol, wartość współczynnika $\log P > 5$, ilość donorów wiązań wodorowych > 5 , a ilość akceptorów wiązań wodorowych > 10 [7].

Otrzymywanie substancji leczniczych w formie amorficznej stanowi interesującą tematykę badawczą. Opisane powyżej ograniczenia, w tym termodynamiczna niestabilność form amorficznych i ich samorzutna rekrytalizacja, nie zahamowały prac nad otrzymaniem i komercjalizacją preparatów zawierających amorficzne substancje lecznicze, których przykłady przedstawiono w tabeli 1.

Wyróżnia się dwa typy amorficznych substancji leczniczych: molekularnie czyste oraz występujące w stałych rozproszeniach. Termin substancja molekularnie czysta oznacza substancję leczniczą, która dzięki zastosowaniu odpowiedniego sposobu wytwarzania występuje w formie amorficznej, w której zachowana jest identyczna struktura chemiczna związku i jego aktywność farmakologiczna. Ogólnie przyjmuje się, że otrzymanie czystej substancji leczniczej w postaci amorficznej wymaga szybkiego odparowania rozpuszczalnika, co zapobiega odtworzeniu struktury krystalicznej. Taki efekt może być osiągnięty przy zastosowaniu wyparki rotacyjnej, procesów suszenia rozpyłowego lub liofilizacji. Warto podkreślić, że właściwości fizykochemiczne formy amorficznej mogą zależeć od sposobu amorfizacji. Stale rozproszenia mogą być definiowane jako molekularne mieszaniny substancji leczniczej trudno rozpuszczalnej w wodzie z nośnikiem o charakterze hydrofilowym [8]. Ocenia się, że polimery oraz cukry stanowią 70–90% nośników. W zależności od właściwości nośnika i jego struktury molekularnej wyróżnia się cztery grupy (generacje) stałych rozproszeń.

Generacja pierwsza to krystaliczne stale rozproszenia, w których kryształy substancji leczniczej rozproszone są pomiędzy cząsteczkami krystalicznego nośnika, np. mocznika, sorbitolu, mannitolu oraz kwasów organicznych [9]. Poprawa rozpuszczalności wynika z redukcji rozmiarów cząstek oraz zwiększonej zwilżalności. Krystaliczne stale rozproszenia cechują się wysoką stabilnością termodynamiczną, jednak bariera energetyczna sieci krystalicznej ogranicza szybkość rozpuszczania substancji leczniczej. Po raz pierwszy stale rozproszenia zawierające substancję leczniczą zostały otrzymane i opisane przez Sekiguchi'ego i Obi, którzy do sporządzenia

Tabela 1. Zestawienie przykładowych leków dostępnych w postaci amorficznych stałych rozproszeń [9]

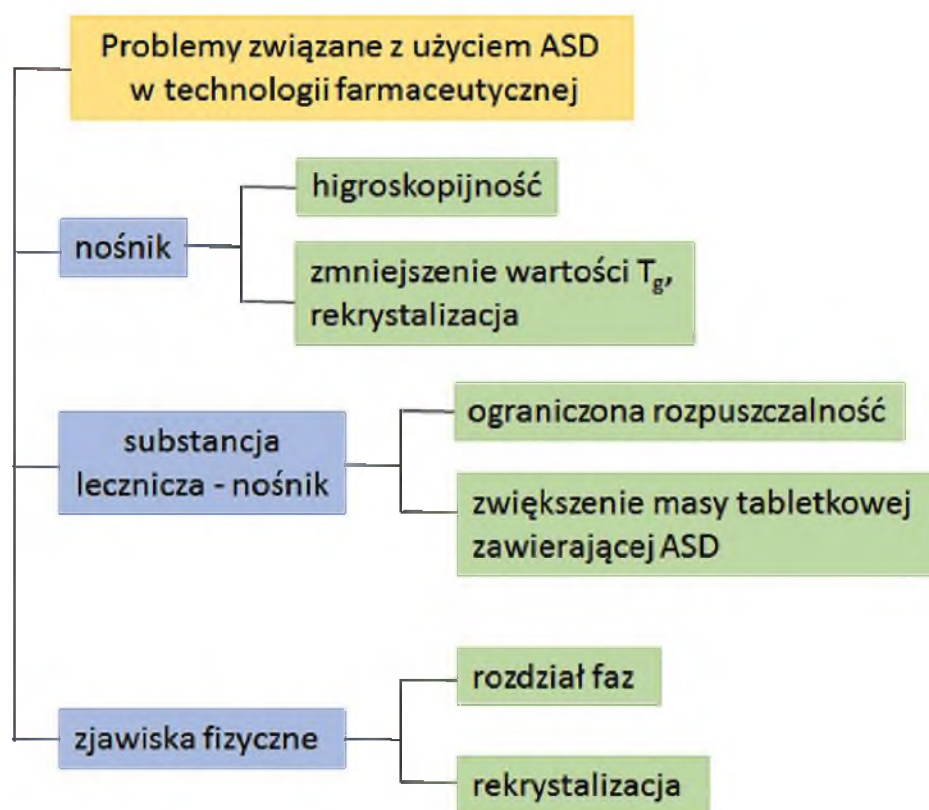
Substancja lecznicza	Nośnik	Postać leku	Nazwa handlowa
Zafirlukast	PVP	Tabletki	Accolate®
Nabilon	PVP	Tabletki	Cesamet®
Lopinawir + rytonawir	PVP/VA	Tabletki	Kaletra®
Rytonawir	PVA/VA	Tabletki	Norvir
Ewerolimus	HPMC	Tabletki	Certican®
Etrawiryna	HPMC	Tabletki	Intelence®
Takrolimus	HPMC	Kapsułki	Prograf®
Itrakonazol	HPMC	Kapsułki	Sporanox®
Itrakonazol	HPMC	Tabletki	Onmel
Werapamil	HPC/HPMC	Tabletki	Isoptin® SR-E
Aksetyl cefuroksymu	HPMC/SLS	Tabletki	Ceftin®
Teloprewir	HMP-CAS	Tabletki	Incivek®
Wemurafenib	HMP-CAS	Tabletki	Zelboraf
Iwakafator	HMP-CAS	Tabletki	Kalydeco
Metanosulfonian nelfinawiru	Krzemian wapnia	Tabletki	Viracept®
Gryzeofulwina	PEG6000	Tabletki	Gris-PEG®
Fenofibrat	PEG/PLX188	Tabletki	Fenoglide

mieszaniny eutektycznej z sulfatiazolem użył mocznika jako nośnika [10].

Druga generacja to amorficzne stale rozproszenia (ASD), w których substancja lecznicza jest molekularnie rozproszona w matrycy amorficznego nośnika, zazwyczaj syntetycznego polimeru takiego jak poliwinylpirolidon (PVP), glikol polietylenowy (PEG) lub pochodne celulozy, tj. hydroksypropylometyloceluloza, octanobursztynian lub octan celulozy [11]. W zależności od wzajemnego oddziaływania substancji leczniczej z nośnikiem, wyróżnia się układy jednofazowe, czyli stale roztwory i szkliste roztwory, oraz dwufazowe – mieszaniny eutektyczne i szkliste zawiesiny [12]. Roztwory stale charakteryzujące się całkowitą mieszalnością substancji leczniczej i nośnika występują jako układy homogeniczne. Obecność dwóch faz w szklistych zawiesinach spowodowana jest ograniczoną rozpuszczalnością substancji leczniczej w nośniku lub jej wysoką temperaturą topnienia. Zastosowanie amorficznych nośników zapewnia lepszą zwilżalność oraz rozproszenie substancji leczniczej w nośniku, może także prowadzić do zmniejszania rozmiarów cząstek i solubilizacji substancji leczniczej. Przesycenie roztworu substancją leczniczą warunkuje poprawę rozpuszczalności, może jednak również prowadzić do jej wytrącania lub rekrytalizacji, co jest zjawiskiem niepożądanym (**rycina 2**).

Celem ograniczenia rekrytalizacji układów przesycanych stosowane są trójskładnikowe mieszaniny zawierające nośnik powierzchniowoczynny,

Rycina 2.
Ograniczenia
związane
z zastosowaniem ASD
w technologii
farmaceutycznej



np. poloksamer, laurylosiarczan sodu, polisorbit, estryfikowane makrogole (Gelucire®) [9]. Układy te klasyfikowane są do trzeciej generacji stałych rozprożeń. Zaletą tych układów jest nie tylko zwiększenie dostępności biologicznej trudno rozpuszczalnej substancji leczniczej, ale również stabilizacja układu poprzez zahamowanie rekrytalizacji substancji leczniczej.

Czwarta generacja stałych rozprożeń obejmuje układy zawierające nośniki pęczniące lub nierozpuszczalne w wodzie. Przykładem stosowanych nośników są etyloceluloza, hydroksypropyloceluloza [13], Eudragit® RS, RL [14, 15]. Cechą wyróżniającą tę grupę jest możliwość uzyskania preparatów o przedłużonym i kontrolowanym uwalnianiu substancji leczniczej, a także ograniczenie występowania działań niepożądanych [9].

Do zalet stałych rozprożeń należy zaliczyć nie tylko zmniejszenie rozmiarów cząstek, zwiększenie ich zwilżalności i porowatości, ale również możliwość uzyskania substancji leczniczej w postaci amorficznej [16]. Wyróżnia się cztery metody amorfizacji substancji leczniczych, tj. stapianie, mechaniczne przerwanie/zniszczenie sieci krystalicznej, odparowanie rozpuszczalnika oraz zastosowanie dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym [5]. Wybór sposobu otrzymywania formy amorficznej substancji leczniczej oraz zastosowanego nośnika zależy od właściwości samej substancji leczniczej [17, 18].

W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania koamorficznymi układami (*co-amorphous systems*, CAM). Są to zazwyczaj wieloskładnikowe jednofazowe amorficzne stałe układy zawierające substancję leczniczą oraz nośnik o małej masie cząsteczkowej, np. aminokwas, nikotyna, kwas cytrynowy lub inną substancję leczniczą. Utrata ciągłości struktury siatki krystalicznej wynika m.in. z interakcji składników poprzez tworzenie wiązań wodorowych. Układy te są charakteryzowane nie tylko jako zwiększające rozpuszczalność i szybkość rozpuszczania substancji leczniczej, ale również stabilizujące jej formę amorficzną [19]. Przykładem opatentowanych układów koamorficznych substancja lecznicza-substancja lecznicza są m.in. symwastatyna-glipizid [20], baikaleina-koфеina [21], irbesartan-repaglinid [22], układów substancja lecznicza-nośnik karwediol-sacharyna [23], azelnidipina-kwas maleinowy [24].

Otrzymywanie formy amorficznej przez *stapianie substancji* polega na ogrzaniu substancji leczniczej lub jej mieszaniny z nośnikami powyżej temperatury topnienia składników i gwałtownym schłodzeniu układu z jednoczesnym mieszanym. Ze względu na konieczność ogrzewania często do wysokich temperatur, metoda ta proponowana jest dla substancji leczniczych i nośników niewrażliwych na zmiany temperatury. Metodę stapiania stosowano m.in. do amorfizacji desloratadyny [25], nimodypiny [26], diazepam [27],

tiokarboksanilidu UC-781 [28]. W przypadku desloratadyny formę amorficzną uzyskano poprzez stapianie z poloksamerem 188 lub 407. Zarówno użycie hydrofilowego nośnika, jak i amorfizacja desloratadyny wpłynęły na poprawę jej rozpuszczalności, a także na profil uwalniania substancji leczniczej z tabletek. Najlepsze wyniki uzyskano dla układów z Poloksamerem 188, charakteryzującym się wyższą wartością HLB w porównaniu do Poloksameru 407, co zapewniło efektywniejszą solubilizację substancji leczniczej [29]. Amorfizację nimodypiny oraz diazepam użyskano w przypadku stałych rozprożeń sporządzonych z makrogolem 4000 oraz 6000. Zastosowany nośnik stabilizował amorficzną formę obu substancji leczniczych. W przypadku długoterminowych badań stabilności układów zawierających nimodypinę nie stwierdzono obecności zarodków krystalizacji [30]. Obecność metastabilnej formy makroglu 6000 w stałych rozprośzeniach z diazepamem, w trakcie przechowywania może indukować krystalizację substancji leczniczej.

Prace badawcze dotyczące ekstruzji topliwej koncentrują się na jej zastosowaniu w celu poprawy dostępności farmaceutycznej substancji leczniczych na drodze wytworzenia stałych rozprożeń, a zwłaszcza uzyskania układów o charakterze amorficznym. Ashour i wsp. stwierdzili, że w wyniku zastosowania tej metody uzyskano 160-krotne zwiększenie rozpuszczalności oraz ok. 120-krotny wzrost przenikania piperyny przez błony biologiczne z układów z Soluplus® (1:10) [31]. W przypadku formy amorficznej substancji leczniczej istotnym problemem jest zapewnienie jej trwałości w okresie przechowywania i prac związanych z nadaniem odpowiedniej formy leku. Duże znaczenie ma dobór nośnika. Na przykładzie układów nifedypiny z kopowidonem i Eudragitem RS Theil i wsp. wykazali brak rekrytalizacji substancji leczniczej podczas długoterminowych badań, jak podają autorzy – przez 25 lat [32]. Technikę HME zastosowano również do sporządzenia układów indometacyny z arginina i dodatkiem polimeru, np. Kolli-donu® K30. Metoda ekstruzji topliwej nie była nigdy wcześniej używana do ekstruzji formuacji zawierających aminokwasy ze względu na ich degradację termiczną. Problem ten został rozwiązany dzięki użyciu techniki mieszanej (*melting-solvent extrusion*) i wprowadzeniu argininy w formie roztworu wodnego do układu indometacyny z PVP. Produkt ekstruzji zawierający amorficzną substancję leczniczą, suszono i mielono. W efekcie osiągnięto poprawę dostępności farmaceutycznej i stabilności układu [33].

Amorfizacja substancji leczniczej następuje również na skutek działania energii mechanicznej. W efekcie mielenia, ucierania, rozdrabniania

i proszkowania zmniejszeniu ulegają rozmiary cząstek, kształt oraz struktura powierzchni. W procesie mielenia na cząstki układu działają siły mechaniczne powodujące machanochemiczną aktywację prowadzącą do uszkodzenia sieci krystalicznej i przez to amorfizację substancji leczniczej. W piśmiennictwie przytaczane są przykłady amorfizacji poprzez mielenie w młynie planetarno-kulowym m.in. tadalafilu [34], cefaleksyny, cefalotyny, klonidyny [35], budezonidu, naproksenu, indometacyny [40]. Stwierdzono, że użycie PVP w ilości 40% jest wystarczające do stabilizowania formy amorficznej indometacyny, jednak w badaniach stabilności prowadzonych zgodnie z wymaganiami ICH w warunkach przyspieszonego starzenia, tj. 40 °C, 75%RH, rekrytalizacja substancji leczniczej następowała po 7 dniach, niezależnie od ilości nośnika w układzie. W badaniach szybkości rozpuszczania ze wszystkich sporządzonych układów, substancja lecznicza uległa całkowitemu rozpuszczeniu już po 5 min [36]. Metodę mielenia w młynie planetarno-kulowym zastosowano z powodzeniem także do uzyskania amorficznej formy glipizydu. Amorfizacja substancji leczniczej była możliwa niezależnie od wartości temperatury procesu, co udowodniono na przykładzie mielenia w różnych temperaturach, tj. 15, 25, 35 °C. W badaniach stabilności prowadzonych w temperaturze 25 °C i przy różnej wilgotności stwierdzono, że hamowanie krystalizacji glipizydu następowało jedynie w warunkach poniżej 32,8%RH [37].

Mechaniczne przerwanie sieci krystalicznej następuje również podczas kriomielenia [38, 39, 40]. Ze względu na prowadzenie procesu w temperaturze ciekłego azotu następuje wzrost kruchości próbki, co ułatwia mikronizację cząstek i sprzyja poprawie wydajności procesu w porównaniu do mielenia z użyciem młyna kulowego. Ponadto, ciekły azot zapobiega lokalnemu wzrostowi temperatury mielonego materiału podczas procesu, co czyni tę metodę odpowiednią dla substancji leczniczych labilnych termicznie lub cechujących się właściwościami elastycznymi [41]. Metodę kriomielenia stosowano m.in. do amorfizacji piroksykamu, indometacyny, karbamazepiny oraz ketokonazolu [42] oraz glibenklamidu [43]. Dzięki amidowo-imidowej tautomerizacji cząsteczek glibenklamidu nastąpiła inhibicja jego rozkładu. Podobnie, kriomielenie furosemidu prowadziło do uzyskania formy amorficznej. Prowadzenie procesu przez 30 min powodowało spadek zawartości frakcji krystalicznej do 2%, zaś całkowitą amorfizację substancji leczniczej uzyskano po 70 min. Po dłuższym czasie mielenia, tj. odpowiednio 120 min i 180 min furosemid nadal pozostawał w formie amorficznej, jednakże forma amorficzna cechowała się niestabilnością chemiczną [44].

W procesie amorfizacji poprzez *odparowanie rozpuszczalnika* substancja lecznicza jest rozpuszczana w rozpuszczalniku, który następnie zostaje usunięty pod zmniejszonym ciśnieniem, np. w procesie suszenia rozpyłowego lub liofilizacji. Modyfikacją tej metody jest zastosowanie *antysolventu*. Jego dodatek powoduje obniżenie rozpuszczalności substancji leczniczej oraz nośnika, czego konsekwencją jest ich wytrącenie z roztworu z jednoczesnym formowaniem stałego rozproszenia. Metoda ta jest odpowiednia dla substancji termowrażliwych, ponieważ odparowanie rozpuszczalników organicznych pod zmniejszonym ciśnieniem nie wymaga zazwyczaj ogrzewania do temperatury wyższej niż 40 °C. Konieczność całkowitego usunięcia rozpuszczalnika organicznego może stanowić jednak ograniczenie stosowania tego procesu w skali przemysłowej. Możliwość zastosowania niewielkich ilości substancji leczniczych sprawia, że metody polegające na odparowaniu rozpuszczalnika są szeroko stosowane w praktyce laboratoryjnej [5]. Metodę tą zastosowano do amorfizacji substancji leczniczych m.in. karbamazepiny, oksakarbamazepiny oraz rufinamidu z układów z HPMC. Obecność międzycząsteczkowych oddziaływań występujących pomiędzy cząsteczkami substancji leczniczych a nośnikiem wpływała hamująco na krystalizację oraz na zwiększenie zwilżalności stałych rozproszeń. Układy te charakteryzowały się poprawą szybkości rozpuszczania w porównaniu do substancji krystalicznych [45].

Suszenie rozpyłowe jest wydajną techniką sporządzania stałych rozproszeń. Polega ono na rozpyleniu roztworu lub zawiesiny substancji leczniczej i nośnika w strumieniu ogrzanego powietrza (lub innego gazu). Ze względu na rozwiniętą powierzchnię mikrokropelek dochodzi do szybkiego usunięcia rozpuszczalnika z utworzeniem regularnych, porowatych cząstek. Czas odparowania zależy od rodzaju rozpuszczalnika i temperatury, jednak w porównaniu do innych metod jest bardzo krótki, co zabezpiecza przed niekorzystnymi przemianami substancji leczniczej. Właściwości produktu, takie jak wielkość nano- lub mikrocząstek, kształt, porowatość zależą od doboru parametrów procesu, a w szczególności ciśnienia i szybkości przepływu czynnika atomizującego, szybkości przepływu i temperatury czynnika suszącego oraz szybkości rozpylania cieczy. Dodatkowe wyposażenie suszarki w piezoelektryczne dysze wibracyjne, odśrodkowy separator cząstek stałych, elektrostatyczny kolektor cząstek i pętlę recyrkulacyjną umożliwia optymalizację kształtu i wielkości cząstek, zwiększenie odzysku suszonego produktu, a także stosowanie rozpuszczalników organicznych w obiegu zamkniętym. Na skalę przemysłową metodę suszenia rozpyłowego

zastosowano do wytwarzania preparatów zawierających m.in.: takrolimus (Prograf®, Modigraf®), rosuvastatynę (Crestor®), etrawirynę (Intelence®), telaprewir (Incivo®) oraz wprowadzony w 2015 r. preparat skojarzony lumakaftoru i iwakaftoru (Orcambi®) wykorzystywany w leczeniu mukowiscydozy [46].

Zastosowanie dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym jest coraz popularniejszą metodą otrzymywania amorficznych substancji leczniczych, jego korzystne właściwości stwarzają możliwość eliminacji rozpuszczalników organicznych stosowanych w metodach odparowania rozpuszczalnika lub suszenia rozpyłowego [47]. Dwutlenek węgla jest bezwonny, nietoksyczny, niemutageny, niepalny, o wysokiej czystości chemicznej oraz stabilny termodynamicznie [48]. W stanie nadkrytycznym występuje powyżej temperatury 31,4 °C i ciśnienia 74 bar. Powyżej punktu krytycznego charakteryzuje się lepkością zbliżoną do gazów, gęstością do cieczy oraz dobrymi właściwościami dyfuzyjnymi. Parametrami krytycznymi procesu są ciśnienie, temperatura, prędkość przepływu dwutlenku węgla, prędkość mieszania. W ten sposób uzyskano amorficzną formę m.in. karbamazepiny [49] oraz furosemidu [50].

Analiza piśmiennictwa za lata 2011–2018 wskazuje na zwiększone zainteresowanie problematyką amorfizacji substancji leczniczych. W tym okresie ukazało się 1653 publikacji poświęconych tej tematyce, jakkolwiek liczba przebadanych substancji jest nadal niewielka. Zazwyczaj prowadzone są szczegółowe badania dotyczącej jednej lub kilku substancji leczniczych, w związku z czym nie jest możliwe wyciągnięcie ogólnych wniosków. Ponadto, przeważająca część publikacji dotyczy metod uzyskiwania form amorficznych, a nie badań prowadzących do poznania i zrozumienia mechanizmów jej uzyskiwania oraz stabilizacji. Otrzymywanie substancji leczniczej w stanie amorficznym związane jest z możliwością pojawienia się nieprzewidzianych zmian pod wpływem czynników takich jak temperatura, ciśnienie, obecność wilgoci [12]. W formułowaniu amorficznych układów należy w szczególności wziąć po uwagę:

- poznanie oddziaływań pomiędzy cząsteczkami substancji leczniczej i nośnika na poziomie molekularnym oraz wykonanie analiz obejmujących bezpośrednie porównanie układów różnych substancji leczniczych z różnymi nośnikami, w celu opracowania ogólnego modelu;
- wpływ wyżej wymienionych parametrów na właściwości badanych układów bezpośrednio po sporządzeniu, jak i po okresie przechowywania, zwracając uwagę na możliwość krystalizacji podczas rozpuszczania i pojawienie się na powierzchni układu warstwy charakteryzującej

się dużą lepkością, co w konsekwencji może zna-
leżć odbicie w badaniach *in vivo* [6].

Z tego względu istnieje konieczność monito-
rowania przemian fazowych, jakie zachodzą pod-
czas procesów technologicznych oraz zgłębianie
wiedzy na temat czynników mogących je wywo-
ływać. Zrozumienie molekularnego podłoża zja-
wisk zachodzących w ciele stałym, w tym zjawisk
zeszklania, dewitryfikacji czy oddziaływań pomię-
dzy cząsteczkami substancji leczniczej i nośnika jest
istotne w kontekście opracowywania form leku na
skalę przemysłową.

Artykuł powstał dzięki finansowemu wsparciu
Narodowego Centrum Nauki, grant Symfonia 3
nr 2015/16/W/NZ7/00404.

Otrzymano: 2018.10.26 · Zaakceptowano: 2018.11.15

Piśmiennictwo

- Włodarski K., Sawicki W., Haber K., Knapik J., Wojnarowska Z., Paluch M., Lepek P., Hawelek L., Tajber L.: Physicochemical properties of tadalafil solid dispersions – impact of polymer on the apparent solubility and dissolution rate of tadalafil. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015, 94: 106–115.
- Ghandi R., Dand N.: BCS class IV drugs: Highly notorious candidates for formulation development. *J. Control Release* 2017, 248: 71–95.
- Włodarski K., Sawicki W., Paluch K.J., Tajber L., Grembecka M., Hawelek L., Worjanowska Z., Grzybowska K., Talik E., Paluch M.: The influence of amorphization methods on the apparent solubility and dissolution rate of tadalafil. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2014, 62: 132–140.
- Hancock B.C., Zografi G.: Characteristic and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems. *J. Pharm. Sci.* 1997, 86(1): 1–12.
- Kanaujia P., Poovizhi P., Nga W.K., Tana R.B.H.: Amorphous formulations for dissolution and bioavailability enhancement of poorly soluble APIs. *Powder Technol.* 2015, 285: 2–15.
- Edueng K., Mahlin D., Bergstrom Ch.: The need for restricting the disordered science of amorphous drug formulation. *Pharm. Res.* 2017, 34: 1754–1772.
- Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeny P.J.: In vitro models for selection of development candidate experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 1997, 23: 3–25.
- Vasconcelos T., Marques S., Neves J., Sarmento B.: Amorphous solid dispersions: Rational selection of manufacturing process. *Adv Drug Del Rev* 2016, 100: 85–101.
- Le-Ngoc Ch., Park Ch., Lee B.J.: Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013, 85: 799–813.
- Sekiguchi K., Obi N.: Studies on absorption of eutectic mixture. I. A comparison of the behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man. *Chem. Pharm. Bull.* 1961, 9: 866–872.
- Winslow Ch.J., Nichols B.L.B., Novo D.C., Mosquera-Giraldo L.I., Taylor L.S., Edgar K.J., Neilson A.P.: Cellulose-based amorphous solid dispersions enhance rifampentine delivery characteristics *in vitro*. *Carbohydr. Polym.* 2018, 182: 149–158.
- Rams-Baron M., Jachowicz R., Boldyreva E., Zhou D., Jamroz W., Paluch M.: Amorphous Drugs Benefits and Challenges. *Wyd. 1, Springer* 2018: 64–65.
- Desai J., Alexander A., Riga A.: Characterization of polymeric dispersions of dimenhydrinate in ethyl cellulose for controlled release. *Int. J. Pharm.* 2006, 308: 115–123.
- Huang J., Wigent R.J., Schwartz J.B.: Nifedipine molecular dispersion in microparticles of ammonio methacrylate copolymer and ethyl-cellulose binary blends for controlled drug delivery: effect of matrix composition. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2006, 32: 1185–1197.
- Cui F., Yang M., Jiang Y., Cun D., Lin W., Fan Y., Kawashima Y.: Design of sustained-release nifedipine microspheres having solid dispersion structure by quasi-emulsion solvent diffusion method. *J. Control. Release* 2003, 91: 375–384.
- Vasconcelos T., Sarmento B., Costa P.: Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discov. Today* 2007, 23/24(12): 1068–1075.
- Vasconcelos T., Marquez S., Neves J., Sarmento B.: Amorphous solid dispersions: Rational selection of manufacturing process. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016, 100: 85–101.
- Surana R., Pyne A., Suryanarayanan R.: Effect of Aging on the Physical Properties of Amorphous Trehalose. *Pharm. Res.* 2004, 21(5): 1167–1176.
- Dengale S. J., Grohgan H., Rades T., Löbmann: Recent advances in co-amorphous drug formulations. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2016, 100: 116–125.
- Löbmann K., Strachan C., Grohgan H., Rades T., Korhonen O., Laitinen R.: Co-amorphous simvastatin and glipizide combinations show improved physical stability without evidence of intermolecular interactions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2012, 81: 159–169.
- Patent CN10392049A.
- Patent CN103497178A.
- Patent CN103467363A.
- Patent CN104693181A.
- Kolasinac N., Kachrimanis K., Homsek I., Grujic B., Duric Z., Ibric S.: Solubility enhancement of desloratadine by solid dispersion in poloxamers. *Int. J. Pharm.* 2012, 436: 161–170.
- Papageorgiou G.Z., Bikiaris D., Karavas E., Politis S., Docoslis A., Park Y., Stergiou A., Georgarakis E.: Effect of Physical State and Particle Size Distribution on Dissolution Enhancement of Nimodipine/PEG Solid Dispersions Prepared by Melting Mixing and Solvent Evaporation. *AAPS J.* 2006, 8(4): 623–631.
- Fernandez J., Vila-Jato J.L., Blanco J.: Some properties of diazepam-polyethylene glycol 6000 solid dispersions and their modification in the presence of stearic acid or polysorbate 80. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 1989, 15: 2491–2513.
- Damian F., Blaton N., Naesens L., Balzarini J., Kinget R., Augustijns P., Van den Mooter G.: Physicochemical characterization of solid dispersions of the antiviral agent UC-781 with polyethylene glycol 6000 and Gelucire 44/14. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2000, 10: 311–322.
- Kolasinac N., Kachrimanis K., Homsek I., Grujic B., Duric Z., Ibric S.: Solubility enhancement of desloratadine by solid dispersion in poloxamers. *Int. J. Pharm.* 2012, 436: 161–170.
- Papageorgiou G.Z., Bikiaris D., Karavas E., Politis S., Docoslis A., Park Y., Stergiou A., Georgarakis E.: Effect of Physical State and Particle Size Distribution on Dissolution Enhancement of Nimodipine/PEG Solid Dispersions Prepared by Melting Mixing and Solvent Evaporation. *AAPS J.* 2006, 8(4): 623–631.
- Ashour E.A., Majumdar S., Alsheteli A., Alshehri S., Alsulays B., Feng X., Kolter K., Langely N., Repka M.A.: Hot Melt Extrusion as an Approach to Improve Solubility, Permeability, and Oral Absorption of a Psychoactive Natural Product. *Piperine, J. Pharm. Pharmacol.* 2016 August, 68(8): 989–998.
- Theil F., Anantharaman S., Kyeremateng S.O., van Lishaut H., Dreis-Kühne S.H., Rosenberg J., Magerlein M., Woehrle G.H.: Frozen in Time: Kinetically Stabilized Amorphous Solid Dispersions of Nifedipine Stable after a Quarter Century of Storage. *Mol. Pharm.* 2017, 14: 183–192.
- Lenz E., Löbmann K., Rades T., Knop K., Kleinebudde P.: Hot Melt Extrusion and Spray Drying of Co-amorphous Indomethacin-Arginine With Polymers. *J. Pharm. Sci.* 2017, 106: 302–312.
- Krupa A., Descamps M., Willart F.J.F., Starch B., Wyska E., Jachowicz R., Danede F.: High-energy ball milling as green process to vitrify tadalafil and improve bioavailability. *Mol. Pharm.* 2016, 13: 3891–3902.
- Boldyrev V.V.: Mechanochemical modification and synthesis of drugs. *J. Mater. Sci.* 2004, 39: 5117–5120.
- Lim R.T.Y., Ng W.K., Tan R. B.H.: Dissolution enhancement of indomethacin via amorphization using co milling and supercritical co-precipitation processing. *Powder Tech.* 2013, 240: 79–87.
- Xu K., Xiong X., Zhai Y., Wang L., Li S., Yan J., Wu D., Ma X., Li H.: Effect of milling conditions on solid-state amorphization of glipizide, and characterization and stability of solid forms. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2016, 129: 367–377.
- Shakhshneider T.P., Danede F., Capet F., Willart J.F., Descamps M., Myz S.A., Boldyreva E.V., Boldyrev V.V.: Grinding of drugs with pharmaceutical excipients at cryogenic temperatures. Part I. Cryogenic grinding of piroxicam-polyvinylpyrrolidone mixtures. *J. Therm. Anal.* 2007, 89(3): 699–707.
- Sheth A.R., Lubach J.W., Munson E.J., Muller F.X., Grant D.J.W.: Mechanochromism of Piroxicam Accompanied by Intermolecular Proton Transfer Probed by Spectroscopic Methods and Solid-Phase Changes. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127: 6641–6651.

40. Lim R.T.Y., Ng W.K., Tan R.B.H.: Dissolution enhancement of indomethacin via amorphization using co milling and supercritical co-precipitation processing. *Powder Tech.* 2013, 240: 79–87.
41. Loh Z.H., Samanta A.K., Heng P.W.S.: Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs. *Asian J. Pharm. Sci.* 2015, 10: 255–274.
42. Trasi N.S., Byrn S.R.: Mechanically Induced Amorphization of Drugs: A Study of the Thermal Behavior of Cryomilled Compounds. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2012, 13(3): 772–784.
43. Wojnarowska Z., Grzybowska K., Adrjanowicz K., Kamiński K., Paluch M., Hawelek L., Wrzalik L., Dulski M.: Study of the amorphous glibenclamide drug: analysis of the molecular dynamics of quenched and cryomilled material. *Mol. Pharm.* 2010, 7: 1692–1707.
44. Adrjanowicz K., Kamiński K., Grzybowska K., Hawelek L., Paluch M., Gruszka I., Zakowiecki D., Sawicki W., Lepek P., Kamysz W., Guzik Ł.: Effect of Cryogrinding on Chemical Stability of the Sparingly Water-Soluble Drug Furosemide. *Pharm. Res.* 2011, 28: 3220–3236.
45. Douroumis D., Bouropoulos N., Fahr A.: Physicochemical characterization of solid dispersions of three antiepileptic drugs prepared by solvent evaporation method. *J. Pharm. Pharmacol.* 2007, 59: 645–653.
46. Vasconcelos T., Marques S., des Neves J., Sarmento B.: Amorphous solid dispersions : Rational selection of a manufacturing process. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016, 100: 85–101.
47. Badens E., Masmoudi Y., Mouahid A., Crampon Ch.: Current situation and perspectives in drug formulation by using supercritical fluid technology. *J Supercrit. Fluids* 2018, 134: 274–283.
48. Knez Z., Markocic E., Leitgeb M., Primožic M., Knez Hrncic M., Skerget M.: Industrial applications of supercritical fluids: a review. *Energy* 2014, 77: 235–243.
49. Ugaonkar S., Nunes A.C., Needham T.E.: Effect of n-scCO₂ on crystalline to amorphous conversion of carbamazepine. *Int. J. Pharm.* 2006, 333(1–2): 152–161.
50. Zordi N., Moneghini M., Kikic I., Grassi M., Castillo A., Solias D., Bolger M.B.: Application of supercritical fluids to enhance the dissolution behaviors of Furosemide by generation of microparticles and solid dispersions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2018, 81: 131–141.